Postoperative Fermentinhibitor-Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Volumenmangels

Wolf Brandes

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0009

Aus der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen
Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Doenicke

Postoperative Fermentinhibitor-Therapie unter besonderer Berücksichtigung des Volumenmangels

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolf Brandes

aus
Berge Krs. Bersenbrück

Jahr
1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter: Prof. Dr. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Holle

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

A.	Einleitung.	5
B1.	Trasylol. kurze Biochemie.	6
B2.	Trasylol und Kininsystem.	6
B3.	Trasylol und Wirkung auf fibrinolytisches und Gerinnungssystem.	8
B4.	Neue Untersuchungen über Trasylolwirkung an künstlich geschädigten Rattennieren.	10
C.	Spezielle Indikation des Trasylol	14
	1. Pankreatitis,	14
	2. Verbrennungen,	15
	3. Peritonitis,	17
	4. Fettembolie,	17
	5. Blutungen,	18
	6. perinatalen Zirkulationsstörungen.	18
D.	Trasylol beim "Volumenmangel".	19
E.	Zusammenfassung.	23
F.	Anhang.	

A. Einleitung

Intensive Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß bei einer großen Anzahl klinisch sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder des Menschen die vermehrte Freisetzung und Wirkung von Kininen von eminenter Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung ist. Trasylol besitzt offenbar die Fähigkeit, die Bildung solcher Kinine sowie einiger Fermente zu hemmen. Trasylol hat daher ein breites, vielleicht heute noch nicht einmal überschaubares Indikationsgebiet. Ist auch im Ablauf der biochemischen Vorgänge bei der Medikation - speziell der Wirkung Trasylol-Kinine - vieles noch unklar oder unbekannt, so hat doch die Fermentinhibitor-Therapie ein großes Anwendungsgebiet mit überzeugenden Erfolgen gefunden. Auch ohne vollständiges Wissen über den Wirkungsmechanismus erscheint die Anwendung des Praeparates auf breiter Ebene sinnvoll, vorausgesetzt, es hat keine schädlichen Nebenwirkungen und wird gut vertragen.

B1) Trasylol, kurze Biochemie

Trasylol gehört zur Gruppe der in der Pflanzen- und Tierwelt weit verbreiteten Inhibitoren, deren Aufgabe es ist, Gewebe vor dem Angriff fremder oder eigener Proteinasen zu schützen. 1906 wurde ein solcher Hemmstoff erstmals von Frey und Kraut im Blut entdeckt, 1930 fanden Frey, Kraut und Werle in Rinderorganen den Kallekrein-Inaktivator, der den Namen Trasylol erhielt.(1)
Diese Substanz fand therapeutische Anwendung seit 1953 zunächst bei der akuten Pankreatitis. Bald entdeckte man jedoch auch hemmende Wirkung des Trasylol auf Trypsin und Chemotrypsin, einige Jahre später die Fähigkeit, Gerinnungs- und fibrinolytisches System zu beeinflussen. Im Zuge dieser Erkenntnis ergab sich ein immer breiteres Indikationsspektrum.
Chemisch handelt es sich bei dieser Substanz um ein basisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von etwa 6000. Trasylol wird von Proteasen nur schwer abgebaut, enteral erfolgt keine Resorption, parenteral tritt es rasch aus den Gefäßen aus und verteilt sich im Extrazellulärraum. Die Halbwertzeit der Elimentation beträgt etwa 130 Min., die Ausscheidung erfolgt in inaktiver Form über die Nieren.(2)

B2) Trasylol und Kininsystem

Trasylol ist ein polyvalenter Proteinasen-Inhibitor, der durch seine hemmende Wirkung besonders auf Kallekrein und Trypsin vorwiegend bei solchen Erkrankungen von Bedeutung schien, die mit patho-

logisch vermehrter Kininfreisetzung verbunden sind.

Kinine sind niedermolekulare Gewebshormone mit Polypeptidcharakter, sie zählen zu den stärksten bisher bekannten biogenen Wirkstoffen. Die Bezeichnung Kinine ging aus einem "Bradykinin" genannten, 1949 durch M. Rocha e Silva entdeckten Polypeptid hervor. Neben den hypertensiv wirksamen Angiotensinen sind es besonders die Plasmakinine (Kallidin, Pradykinin), die in den letzten Jahren Gegenstand ausgedehnter Forschungen waren.

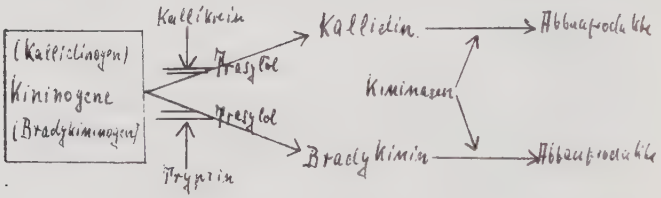
Kinine finden sich im menschlichen Körper im Plasma in Form inaktiver Vorstufen, den Kininogenen. Diese werden durch Einwirkung von speziellen Enzymen - sogenannten Kininogeninen (= Kininogenasen) - zu aktiven Kininen. Andere Enzyme - Kininasen - zerstören das Kinin wieder in inaktive Spaltprodukte.

So entsteht z.B. aus der Vorstufe des Kinins Kallidin, dem Kallidinogen, durch Einwirkung des Kininogenins Kallikrein das aktive Kallidrin, das schließlich wieder enzymatisch durch eine Kininase inaktiviert wird.(3)

Die pharmakologische Wirkung der Plasmakinine erstreckt sich u.a. auf die glatte Muskulatur (Dilatation der Widerstandsgefäße, Blutdruckabfall) und auf die Permeabilität der Kapillaren. Die physiologische Bedeutung besteht in der Beteiligung an lokalen mikrozirkulatorischen Regulationen parenchymatöser Organe.

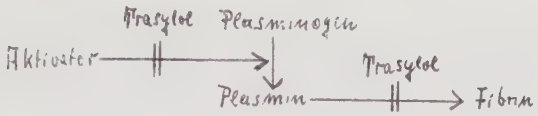
Pathologische Kininliberierung führt infolge mikrozirkulatorischer Störungen leicht zu schwerwiegenden Folgen im Organismus, die sich aus der wichtigen Funktion bzw. Dysfunktion dieses Teils

des Kreislaufs ergeben. (4)
Therapeutische Bemühungen bei übermäßiger Kininwirkung müssen daher dahin gehen, entweder die Kininwirkung zu neutralisieren oder im System die Freisetzung des aktiven Hormons zu bremsen bzw. den Abbau desselben zu beschleunigen. Spezifische Kininantagonisten sind bis heute nicht bekannt. Im Trasylol fand sich jedoch ein Medikament, das auf breiter Basis Kininogenine und damit die Freisetzung aktiver Kinine hemmt.(5)

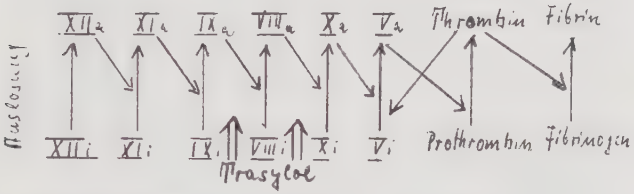


B3) Trasylol und Wirkung auf fibrinolytisches und Gerinnungssystem

Außer dieser speziellen Hemmung im Kininsystem fand man später Inhibitor - Eigenschaften des Trasylol auf weitere Proteinasen. Im Fibrinolysesystem wirkt Trasylol auf Plasmin und den Plasminaktivator, im Gerinnungssystem zwischen Faktor VIII und Faktor IX. Die antifibrinolytische Wirkung des Trasylol beruht einmal auf einer Hemmung des aktiven Plasmins, weiterhin aber auch auf einer Hemmung des Aktivators, der für die Überführung von Plasminogen in Plasmin verantwortlich ist.(5)



Plasmin hat aber nicht nur proteolytische Wirkung auf Fibrin, sondern auch auf Fibrinogen, einige Gerinnungsfaktoren und Globuline, deren Spaltung mit Kininliberierung einhergeht.
Die Blutgerinnung erfolgt in der Vorgerinnungsphase, mit einem "kaskadenartig" ablaufenden Aktivierungsprozess vieler Gerinnungsfaktoren.



In diesen Aktvierungsvorgang kann Trasylol hemmend eingreifen, am ausgeprägtesten zwischen Faktor VIII und IX. Es wirkt jedoch nicht auf Thrombin, und so ist eine völlige Gerinnungshemmung nicht zu erzielen, mit Trasylol läßt sich nur eine Übergerinnbarkeit des Blutes auf ein normales Maß reduzieren. (6)
Durch Inhibition der erwähnten drei Fermentsysteme übt Trasylol eine Vielzahl von Wirkungen aus. Es ist jedoch nicht möglich, eine isolierte Betrachtung der pathogenetischen Bedeutung einzelner Enzyme oder Enzymsysteme anzustellen. Kinin-, Gerinnungs- und Fibrinolysesystem stehen untereinander in Wechselbeziehung. Eine pathologisch vermehrte Fibrinbildung provoziert eine verstärkte Fibrinauflösung, und eine Hyperfibrinolyse kann die Liberierung von Plas-

makininen - also die Aktivierung des Kininsystems auslösen. Andererseits kann primäre Kininaktivierung über die Mikrozirkulation Schwankungen im Gerinnungs- u. Lysissystem verursachen. (5)
Allerdings kan man bei Durchsicht entsprechender Literatur feststellen, daß vorläufig trotz vielfältiger Experimente und Untersuchungen noch keine allgemeine Übereinstimmung über die pathophysiologische Rolle des Kininsystems besteht. So wies Habermann anläßtlich des Münchener Trasylolsymposions anhand zahlreicher Beispiele nachdrücklich darauf hin, daß viele der heute vorhandenen Untersuchungsergebnisse zwar für eine pathogenetische Beteiligung der Kinine sprechen, andererseits aber die gleichen Befunde bei entsprechender theoretischer Betrachtung geradezu gegenteilige Bedeutung erfahren können. (19)

B4) Neue Untersuchungen über Trasylolwirkung an künstlich geschädigten Rattennieren

Unabhängig von dem Problem, in welcher Weise Trasylol therapeutische Wirkung entfaltet, untersuchte Truss (20) in mehreren Untersuchungsreihen Rattennieren mit der Fragestellung, ob Gaben von Trasylol überhaupt geeignet sind, die renalen Folgen unterschiedlicher traumen zu verringern. Die in drei Versuchsgruppen gesetzten Schäden wurden verursacht durch eine 2-stündige komplette Nierenstielabklemmung, durch einen 2-stündigen hypovolämischen Schock und durch eine 30 % Verbrühung der Körperoberfläche der Tiere. Die Überprüfung der entstandenen Tubulusschäden erfolgte durch Registrierung der Zellatmung, Bestimmung der PAH-Aufnahmefähig-

keit und Messung der anaeroben Glykolyse der Tubulusepithelien in der Warburgapparatur sowie durch Messung einiger Fermentaktivitäten.
Die Auswertung der Meßergebnisse läßt auf eine erhebliche zellschützende Wirkung des Trasylol unter den gegebenen Bedingungen schließen, am ausgeprägtesten in der Ischämieserie (Nierenstielabklemmung), in der bei den unbehandelten Tieren eine deutliche Verminderung von Zellatmung und PAH-Transport gefunden wurde, während diese Kriterien unter Trasylolschutz fast normale Werte der Zellfunktion ergaben.
Auch die beiden anderen Serien lieferten Ergebnisse dieser Art, wenn auch nicht so signifikant.
Zur Pathophysiologie der Zellschäden und Wirkungsweise des Trasylol stellt Truss interessante Überlegungen zur Diskussion, die nicht nur im Rahmen seiner Versuche, sondern auch allgemein zur Frage der Trasylolwirkung von Bedeutung sind und daher auszugsweise hier wiedergegeben werden.
In den Versuchsreihen wird bei der Ischämie durch Nierenstielabklemmung der infolge Gewebsanoxie hervorgerufene Zellschaden zwangsläufig am massivsten und manifestiert sich in erster Linie an dem Tubulusepthelien. In der einzelnen Zelle kommt es zur Störungen im Bereich der funktionell wichtigen Bestandteile des Cytoplasmas sowie zu einer Permeabilitätsänderung der Zellmembran. Diese Permeabilitätsänderung, sowie die infolge der Stoffwechselstörung auftretende Acidose bewirken den Austritt von Fermenten aus der Zelle sowie die Freisetzung von Aktivatoren des fibrinolytischen bzw. des Kininsystems. Um-

stritten ist noch die Rolle sogenannter Lysosomen, kleiner, mit einer Lipoproteinmembran versehener Organellen, deren Inhalt aus Hydrolasen besteht und die durch Gewebsanoxie oder Endotoxinwirkung möglicherweise frei werden und dann an der Entstehung der Tubulusschäden beteiligt sind. (20)
Bei der Überlegung, in welcher Weise Trasylol den Ablauf dieser unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge beeinflussen mag, ist zunächst die Tatsache zu berücksichtigen, daß durch Rückresorption aus dem Glomerulusfiltrat sehr hohe Trasylolkonzentrationen in den Tubuluszellen entstehen. Diese extrem hohe Konzentration könnte eventuell neben spezifischen Trasylolwirkungen auch weniger ausgeprägte, unspezifische Eigenschaften des Praeparates wirksam werden lassen. Die Fermentinhibitorwirkung des Trasylol kommt aber sicherlich zum Tragen bei der Freisetzung von Gewebsproteasen, wie sie als Folge der sich entwickelnden Acidose entstehen. Die Hemmung aktiver Proteinasen führt zu einer Verminderung der Liberation vasoaktiver Kinine aus dem geschädigten Gewebe. Damit entfällt auch die durch Gewebsproteasen verursachte Permeabilitätssteigerung der Zellmembran, sodaß Trasylol mit zur Membranstabilisierung beiträgt. Weiterhin wird der Umstand, daß diese Substanz ein basisches Polypeptid ist, nicht bedeutungslos sein. Die Anreicherung großer Trasylolmengen in der Tubuluszelle könnte zu einer gewissen Pufferwirkung führen.
Ein weiterer Ansatzpunkt ist im Bereich der Mikrozirkulation zu suchen. Bei der Wiederdurchblutung ischämischer Organe kommt es vielfach zu einer Kontraktion von Arteriolen und Venolen

und damit zu einer stärkeren Oedembildung des betroffenen Gewebes. Diese Situation findet sich auch bei der Rezirkulation ischämischer Nieren, in denen sowohl mit einer primären Störung der Mikrozirkulation als auch mit einer sekundären Beeinträchtigung durch das interstitielle Oedem zu rechnen ist. Da Trasylol zu einer Erweiterung des arteriellen Schenkels der peripheren Strohbahn und dadurch zu einer verbesserten Mikrozirkulation führt, gleichzeitig aber auch einen oedemhemmenden Effekt aufweist, könnte es in zweifacher Weise zur Beseitigung der Durchblutungsstörung beitragen.

Neben dem Gefäßsystem finden sich auch im Gerinnungssystem Ansatzmöglichkeiten für Trasylol. Werden als Folge einer Hypoxie Proteasen frei, so aktivieren diese das plasmatische Gerinnungssystem und führen dadurch zur Bildung von Thromboplastin. Auch diesen Vorgang vermag Trasylol zu hemmen und verhindert die sonst übliche capillare Thrombosierung.

Abschließend kommt der Autor (20) zu dem Ergebnis, daß Trasylol nachweislich in der Lage ist, an verschiedenen Stellen hemmend in Mechanismen einzugreifen, die bei den experimentell gesetzten Noxen zur Schädigung des Tubulusepithels der Rattennieren führten.

Fraglich bleibt dabei, wie weit sich die Ergebnisse solcher Tierversuche auf die Humanmedizin übertragen lassen, Beachtung verdient die erheblich höhere Trasyloldosierung bei diesen Versuchen im Vergleich zu therapeutisch verwandten Dosen beim Menschen.

C. Spezielle Indication des Trasylol

C1) Pankreatitis

Älteste Indikation des Trasylol ist die akute Pankreatitis, insbesondere ihre haemorrhagische Form. Gerade hier sind aber vorläufig pathogenische Vorgänge und Inhibitormechanismus noch am schwierigsten zu übersehen. Sicherlich ist die alte Vorstellung von der vorzeitigen Aktivierung des Trypzinogens in der Bauchspeicheldrüse und der daraus abgeleiteten "Verdauung am falschen Ort" nämlich im Pankreas selbst, nicht zutreffend. Weiterhin steht fest, daß der ursprüngliche Gedanke einer einfachen Trypzin - und Kallikrein-Inaktivierung im Organ durch Trasylol die Verhältnisse zu sehr sympli-fiziert. Bedeutende Schwierigkeiten stehen einer weitgehenden Aufklärung entgegen: Unterschiedliche Verhältnisse im Kininsystem zwischen Mensch und Tier, erhebliche Unterschiede hinsichtlich Verlaufsform und therapeutische Beeinflußbarkeit bei den verschiedenen experimentellen Pankreatiden, vorläufig unzureichende Meß- und Untersuchungsmethoden u.v.a. (5), (7)
Aus bisherigen experimentellen Untersuchungen am Tier darf man aber wohl folgende Schlußfolgerungen ziehen:
Bei experimenteller haemorrhagischer Pankreatitis kann Trasylol Organschäden verhindern, wenn die Medikation vor, während oder kurz nach Beginn der Erkrankung einsetzt. Von späterer Anwendung ist ein wesentlicher Organschutz nicht mehr zu erwarten. Wenn trotzdem mehr behandelte als unbehandelte Tiere überlebten, so offenbar deshalb, weil Trasylol die massiven, kininbedingten Kreislauffolgen zu neutralisieren vermag. Es kommt nämlich bei Fortschreiten des lo-

kalen Prozesses zu einer deutlichen Kininogenenverarmung im Plasma, die (wahrscheinlich) gleichbleibend mit einer Kininfreisetzung ist. Diese Kininliberierung läßt sich durch Trasylol vermindern. Es findet sich also hier neben einer frühzeitigen Organindikation eine zeitlich weniger begrenzte Kreislaufindikation. Inwieweit sich diese Verhältnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist noch Gegenstand ausgedehnter Forschung. (7), (8)

C2 Verbrennungen

Der Gedanke, daß bei der Pankreatitis neben lokalen Vorgängen im Organ starker Gewebszerfall - wahrscheinlich über Kininliberierung - zur Gefäß - und Kreislaufirritation und damit zu generalisierten Folgen für den gesamten Organismus führt, veranlaßte die Trasylolanwendung auch bei anderen Erkrankungen, bei denen Zerfall und Untergang von Gewebe pathogenetisch eine Rolle spielt (Autolysekrankheiten), z.B. bei Verbrennungen. Im Tierexperiment fand sich bei einigen Tierarten eine eindeutige Senkung der Morbidität unter Trasylol. Der Blutdruckabfall war geringer, ebenso die - an der Aminosäureausscheidung gemessene - Gewebsautolyse.
Klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß Trasylol wohl nicht die Standardtherapie der schweren Verbrennungen ersetzen kann, offenbar aber eine Möglichkeit bietet, den Folgen des Gewebszerfalls mit massiver Freisetzung proteolytischer Fermente engegenzuwirken und damit die Sterblichkeit bei ausgedehnten Verbrennungen weiter herabzusetzen. (9) (10) Bei den schon erwähnten Experimenten von Truss (20) wurden Ratten mit und ohne

Trasylolvorbehandlung etwa 30 % der Körperoberfläche verbrüht und anschließend Untersuchungen an den Tubulusepthelien der Nieren über das Ausmaß der Zellschäden angestellt. Es ließ sich hierbei eine zellschützende Wirkung des Trasylol eindeutig nachweisen. Bei Überlegungen zur Wirkungsweise stellt der Verfasser (20) zur Diskussion, daß in der Frühphase der Verbrennungskrankheit das Auftreten von Verbrennungstoxinen vermutet werden muß, die Tubulusschäden verursachen. Da die chemische Struktur dieser Toxine noch unbekannt ist, läßt sich auch nichts darüber sagen, ob und in welcher Weise Trasylol auf sie einzuwirken vermag. Die Toxine dürften jedoch mit einiger Wahrscheinlichkeit durch Proteolysen aus dem Gewebseiweiß der Brandwunde entstehen und damit wäre zumindest an dieser Stelle ein Ansatzpunkt für den Fermentinhibitor gegeben. Werden Toxine renal ausgeschieden und tubulär rückresorbiert, so treffen sie in der Tubuluszelle auf eine hohe Trasylolkonzentration. Auch dieser Umstand könnte sich günstig auswirken. Ein sicherer Ansatzpunkt für die Trasylolwirkung findet sich aber in der Inhibition der bei thermischen Gewebsschäden aus Kallikrein frei werdenden Kinine, deren ungünstige capillarpermeabilitätssteigernde Wirkung unterdrückt oder gehemmt wird.(20)

Bei Verbrennungen wird man daher bemüht sein müssen, Trasylol so früh wie möglich, nämlich bevor es zu einer Nierenschädigung gekommen ist, zu injizieren, um den renalen Folgen der Verbrennungskrankheit wirksam zu begegnen. Andererseits

kann man auch in der Spätphase, in der sich häufig schwere Nierenschäden entwickeln, aus der Trasylolanwendung Vorteile erhoffen.

C3) Peritonitis

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei einer Reihe von chirurgischen Zustandsbildern, z.B. bei der septischen Peritonitis. Dabei kommt es leicht trotz Antibiotica, Volumensubstition, Elektrolytüberwachung usw. durch vasotoxische Schädigung zur Kreislaufinsuffizienz und Störungen davon abhängiger lebenswichtiger Funktionskreise. Man darf annehmen, daß es infolge des unvermeidlichen Begleitileus durch Endotoxininvasion zur Kininliberierung kommt. Störungen der Mikrozirkulation mit Permeabilitätssteigerung (Exsudat) und Blutdruckabfall werden durch Trasylol günstig beeinflußt. (10)

C4) Fettembolie

Ein immer noch ungelöstes Problem in der Chirurgie stellt die Fettembolie dar. Die früher vertretene Theorie von der mechanischen Fetteinschwemmung erscheint heute immer unglaubwürdiger, ebenso kann die Fettentmischungstheorie nicht voll überzeugen. Die Vorstellungen neuerer Zeit gehen dahin, daß es im Rahmen eines traumatischen Schockgeschehens mit Blutdruckabfall und Blutverlust zur Fetteinschwemmung kommt. Im Tierversuch konnte durch Bradykininninjektionen dieses Zustandsbild künstlich erzeugt werden. In Frakturhaematomen konnte zudem eine kininbedingte gesteigerte proteolytische Tätigkeit nachgewiesen werden. Diese vermehrte Kininliberierung bedingt eventuell eine Vertiefung des Schockzustandes. Somit fände die Wirkung des Trasylol mit seinem

blutdruckstabilisierenden und kininhemmenden Effekt eine einleuchtende Erklärung. Denn der positive Einfluß des Trasylol bei der Fettembolieprophylaxe ist durch klinische Beobachtungen eindeutig erwiesen. (11)

C5) Blutungen

Für die Entstehung einer Blutung ist das Gleichgewicht zwischen fibrinbildenden und fibrinauflösenden Faktoren von Bedeutung. Neben Blutungen auf Grund einer primären Hyperfibrinolyse überwiegen zahlenmäßig die, bei denen es durch eine vorangegangene Hyperkoagulabilität zu einer Verbrauchskoagulopathie mit nachfolgender Hyperfibrinolyse kommt. Trasylol mit seiner Lysishemmung durch die Antiplasminwirkung sowie einer bei entsprechender Dosierung der Hyperkoagulabilität entgegenwirkenden Eigenschaft hat hier ein berechtigtes Indikationsgebiet. (12) (13)

C6) Perinatale Zirkulationsstörungen

Neben lokaler Anwendung, z.B.: bei destruierenden Gelenkprozessen sowie nach Operationen zur Vermeidung von Adhaesionen wird Trasylol seit einiger Zeit zur Behandlung perinataler Zirkulationsstörungen insbesonderer bei prae - und dysmaturen Kindern eingesetzt. Diapedesephaenomene und intravasale Gerinnung im Bereich der terminalen Strombahnen fetaler Organe lassen sich offenbar hierdurch während und nach der Geburt günstig beeinflussen. Vorzeitige Erschöpfung des fibrinolytischen Potentials sowie eine gesteigerte Permeabilität der Kapillarwände, hervorgerufen durch disseminiert lokal entstehendes Plasmin, sind offenbar die Ursache für diese Störungen der Kapillardurchblutung.

Die Wirkung des Trasylol beruht wahrscheinlich auf den Eigenschaften, die Permeabilität und Plasminwirkung betreffen. (13) (14)

D) Trasylol bei Volumendefizit

Unter der Fülle klinischer Einzelbefunde bei der Trasylolanwendung wird immer wieder deutlich, daß es häufig neben einer zunächst lokalen Einwirkung der Kinine sehr oft zu einer generalisierten Beeinflussung des Gesamtkreislaufes im Sinne eines Schocks kommt. Man kennt heute eine große Anzahl von Schockursachen und benennt die Schockzustände danach. (Endotoxinschock, traumatischer Schock, Verbrennungsschock, haemorrhagischer Schock, usw.) Trotz der Verschiedenheit der auslösenden Ursachen sind allen Folgezuständen gewisse Grundmechanismen gemeinsam, alle führen leicht zu einer gleichartigen Kreislaufdysregulation: Das vom Herzen geförderte Blutvolumen reicht infolge haemodymatischer Veränderungen nicht aus, eine genügende Mikrozirkulation sicherzustellen, ein absoluter oder relativer Volumenmangel führt zu unzureichender Kapillarperfusion mit langsamen Versagen dieses eminent wichtigen Kreislaufabschnittes. Kinine spielen in diesem Geschehen neben anderen Faktoren sicherlich eine ebenso wichtige Rolle wie das Trasylol bei der Behandlung dieses Zustandes durch seinen hemmenden Effekt auf die Kininliberierung sowie seiner Wirkung auf die Koagulabilität des Blutes während der Mikrozirkulation.
Nachstehend wurden daher unter der umfassenden Indikationsstellung "Volumenmangel" statistische Beobachtungen über die Veträglichkeit des Trasylol

angestellt.
Vom Hersteller des Trasylol wird die Verträglichkeit des Praeparates als außerordentlich gut angegeben. Tierversuche an Mäusen, Ratten, Katzen und Hunden zeigten toxische Folgen in Form von akuten Herz- und Kreislaufversagen erst bei Dosen, die weit über den beim Menschen in Frage kommenden therapeutischen Mengen liegen. (15)
Bei therapeutischer Trasylolanwendung sind allergische Reaktion auf Grund der Polypeptidstruktur des Medikamentes zwar denkbar, jedoch klinischen Erfahrungen zu Folge kaum zu erwarten. (15)
In der Münchener Chirurg. Universitätspoliklinik wurden hierzu Beobachtungen angestellt. Das Trasylol wurde als Infusionslösung verabreicht, 500 ml Dextran enthielten 200 000 KIE Trasylol und 5 % Sorbit. Über einen Zeitraum von 3 Monaten wurden 68 Infusionen beobachtet. Die Einlaufdauer war gleichbleibend etwa 1 Stunde. Das Alter der Pat. beiderlei Geschlechts lag zwischen 10 und 76 Jahren, Indikation der Behandlung waren Erkrankungen verschiedener Aetiologie mit nachfolgenden Kreislaufstörungen durch absoluten oder relativen Volumenmangel. Die Pat. erhielten maximal 4 Tage hintereinander 1 Infusion pro Tag. Es wurde geachtet auf lokale Verträglichkeit (lokale Schmerzen, Rötung, Schwellung) sowie allgemeine Nebenwirkungen (Erbrechen, Übelkeit, Exanthem).
Lokale Nebenwirkungen konnten dabei niemals festgestellt werden, in keinem Fall kamen an der Infusionsstelle Schmerzen oder entzündliche Reaktionen im Bereich der Vene oder des angrenzenden Gewebes zur Beobachtung.
Dagegen kam es jedoch in einem Fall zur Aus-

bildung einer allergischen Reaktion. Während bei 67 Pat. die Infusion ohne geringste Anzeichen einer allgemeinen Unverträglichkeit verliefen, fand sich einmal eine deutliche Komplikation. Ein 44-jähriger Pat. bekam während der ersten Infusion ein generalisiertes allergisches Exanthem.
Obwohl der Trasylolhersteller bei gegebener Indikation wesentlich höhere Dosen unbedenklich empfiehlt, trat hier bei relativ niedriger Dosierung und schonender Applikation (geringe Infusionsgeschwindigkeit) eine erhebliche Komplikation während der Infusion auf.
In Anbetracht der bisher publizierten guten Verträglichkeit stellt sich allerdings die Frage, ob es sich hier wirklich um Folgen der Trasylolmedikation gehandelt hat, oder ob andere Pharmaka dafür in Frage kommen. Der Pat. hatte neben der Infusion eine Epontol - Narkose erhalten, als Infusionsflüssigkeit war, wie erwähnt, 500 ml Dextran (Makrodex) mit 5 % Sorbit verwandt worden.
In letzter Zeit haben Doenicke, Mitarbeiter u.a. Untersuchungsergebnisse veröffentlicht über Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen z.B. mit Epontol sowie bei rasch infundierten Blutersatzmitteln wie Haemaccel und Makrodex. (16) (17)
Sie fanden signifikante Erhöhungen des Histaminspiegels im Blut bei Verabreichungen der erwähnten Blutersatzlösungen, was mehr oder minder ausgeprägte Symptome wie Hypotension, Erythem, Urticaria, Bronchospasmus u.a. zu Folge haben kann. Kürzlich ereignete sich in der Münchener Klinik ein fast tödlich verlaufener Kreislaufstillstand, der eindeutig auf eine Makrodexin-

infusion zurückzuführen war. (18)
Berücksichtigt man die Ergebnisse dieser Untersuchungen, so wird zweifelhaft oder gar unwahrscheinlich, daß es sich bei dem erwähnten, durch eine Trasylolinfusion hervorgerufener Zwischenfall wirklich um Auswirkungen des Trasylol gehandelt hat. Inzwischen wurde auf Grund dieser Zweifel dem gleichen Pat. erneut Trasylol infundiert, diesmal als Infusionsmittel reine Laevuloselösung verwandt.
Diese Infusion wurde von dem Pat. ohne jede Nebenwirkung vertragen. Die beobachtete allergische Reaktion war also nachweislich durch Trasylol nicht ausgelöst.
Es konnten also bei allen beobachteten Trasylolinfusionen keinerlei Nebenwirkungen des Trasylol festgestellt werden.

E.) Zusammenfassung:

Wegen seiner guten therapeutischen Wirkung und Verträglichkeit findet das Trasylol immer breitere Anwendung. Die Frage der Wirkungsweise des Medikaments ist noch problematisch, theoretische Überlegungen auf Grund des heutigen Forschungsstandes werden diskutiert.
Die Wirksamkeit des Praeparates ist signifikant nachweisbar, die wichtigsten Indikationen werden unter diesem Blickwinkel besprochen.
Beobachtungen zur Verträglichkeit ergaben bei üblicher Dosierung keinerlei toxische Nebenwirkung. Einmal kam es unter Trasylolmedikation zur Ausbildung eines allergischen Exanthems. Es konnte nachgewiesen werden, daß diese Allergie nicht durch Trasylol ausgelöst wurde, sondern durch den gleichzeitig verabreichten Plasmaexpander.

F. Anhang.

Tabellarische Übersicht zu den Beobachtungen bei Trasylolinfussionen.

Zusammensetzung der Infussionen:	500 ml Dextran + 5% Sorbit + 200 000 KIE Trasylol
Indikation zur Infussion:	Kreislaufstörungen mit absolutem oder relativem Volumenmangel verschiedener Aetiologie
Anzahl der beobachteten Fälle	68
Alter der Patienten	zwischen 10 und 76 Jahren
Anzahl der Infussionen pro Pat. max min	4 1
Einlaufdauer	gleichbleibend etwa eine Stunde
Beobachtungen über lokale Unverträglichkeit	keine
Beobachtungen über sonstige Nebenwirkungen	1 allergisches Exanthem

Herrn Professor Dr. A. Doenicke bin ich für die Überlassung des Themas sowie für seine Hilfe bei der Zusammenstellung und Korrektur der Arbeit zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Holle für die Übernahme des Korreferates.

Literaturverzeichnis:

1.) E. Werle: Plasmakinine, Münchener Med. Wochenzeitschrift Nr. 50/1963.

2.) E. Werle: Zur Biochemie u. Physiologie der Proteinasen - Inhibitoren, Ärztliche Forschung Nr. 2/1968.

3.) D. P. Martz: Über das Wesen der Kininhormone, Wiener klin. Wochenschrift Nr. 10/1967.

4.) G. Blümel: Über die Freisetzung von biologisch aktiven Polypeptiden im Schock. Langenbecks Archiv f. Chirurgie Nr. 319/1967.

5.) G. L. Haberland, P. Patis: Trasylol bei chirurg. und internen Indikationen. Medizinische Welt Nr. 22/1967.

6.) N. Back, H. Wilkens: Effect of Trasylol on Mikrozirkulatory Phenomena. Neue Aspekte d. Trasyloltherapie, Symposion München 1968.

7.) W. Creutzfeld: Kininfreisetzung bei Pandreatitis Trasylol Symposion 1968.

8.) U. Bleyl, M. Wanke: Morpholog. und Gerinnungsanalytische Untersuchungen zum Postpankreatischen Schock. Trasylol Symposion München 1968.

9.) L. Koslowski: Trasylol bei Verbrennungen, Trasylol Symposion München 1968.

10.) A. Meyer: Neue Behandlungsaspekte bei der Peritonitis, Fortschritte der Medizin Nr. 14/1968.

11.) F. K. Mörl: Fettembolie und Proteinasenhemmer, Die Medizinische Welt Nr. 35/36/1967.

12.) Ph. Hocherts, S. Nägle, H. D. Brackenbusch, Pharmakotherapie des Schocks, Fortschritte der Medizin Nr. 16/1968.

13.) D. Loew: Bedeutung des Kinisystems beim traumatischen Schock. Die Medizinische Welt Nr. 19/1970.

14.) Trasylol-Symposion München 1969, Die Med. Welt, Nr. 52/1969.

15.) R. Vogel, I. Traudschold, E. Werle: Natürliche Proteasen-Inhibitoren. Biochemie u. Klinik. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1966.

16.) A. Doenicke, W. Lorenz: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen. Der Anaesthesist 16/1970.

17.) W. Lorenz, A. Doenicke, G. Feifel, K. Messmer, R. Meier, L. Bennesch, H. Barth, J. Kusche, M. Hutzel, E. Werle: Histamine Release in Man by Propanidid, Gelatine, Hisalog, Pentagastrin und Insulin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. S. 396/1970.

18.) A. Doenicke: Persönliche Mitteilung.

19.) E. Habermann: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie (1968) Schattenhauerverlag, S. 37-47.

20.) F. Truss: Schutzeffekt des Trasylol bei experimentellen Nierenschäden, Anaesthesist 20, 293 (1971).

Lebenslauf

Am 2. November 1932 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Hans Brandes, und seiner Ehefrau Antonie, geb. Vellguth, in Berge, Kreis Bersenbrück geboren.
Nach Besuch der Volksschule im Heimatort und des Artland - Gymnasiums in Quakenbrück legte ich am 3. März 1953 die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1954 begann ich mit dem Studium der Medizin in Göttingen. In den folgenden Jahren studierte ich an den Universitäten Würzburg, Heidelberg, Münster und zuletzt wieder in Würzburg. Hier bestand ich im April 1956 die ärztliche Vorprüfung und im Mai 1960 die ärztliche Prüfung.
Nach der Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der neurologischen Universitätsklinik Würzburg, am Marienhospital Herne, am St. Barbara Hospital Gladbeck und im Betanien-Krankenhaus Quakenbrück erhielt ich meine Bestallung als Arzt mit Geltung vom 31. Juli 1964. Seitdem bin ich als prakt. Arzt in Berge tätig.
Durch eine schwere, chronische Erkrankung meines nun im Frühjahr 1971 verstorbenen Vaters war ich gezwungen, immer wieder helfend in der Praxis am Heimatort einzugreifen. Dadurch kam es nicht nur zu Unterbrechungen in der Ableistung der Medizinalassistentenzeit sondern auch zu Verzögerungen einer im Jahre 1959 begonnenen Dissertation über portale Hypertension. Ein Wechsel des Doktorvaters von der Universität Würzburg zur Universität München sowie dessen Ausscheiden aus dem Universitätsbereich im Jahre 1969 ließen die Fertigstellung der fast vollendeten Arbeit endgültig scheitern. Seit 1969 widme ich mich der vorstehenden Arbeit.